



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Übersetzung der
eur päischen Patentschrift**

⑨⑦ **EP 0 666 056 B 1**

⑩ **DE 694 21 375 T 2**

⑤① Int. Cl.⁷:
A 61 B 5/029
A 61 B 5/0205

- | | | |
|----|-------------------------------------------------------|--------------|
| ②① | Deutsches Aktenzeichen: | 694 21 375.6 |
| ⑤⑤ | Europäisches Aktenzeichen: | 94 101 838.4 |
| ⑤⑥ | Europäischer Anmeldetag: | 7. 2. 1994 |
| ⑨⑦ | Erstveröffentlichung durch das EPA: | 9. 8. 1995 |
| ⑨⑦ | Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: | 27. 10. 1999 |
| ④⑦ | Veröffentlichungstag im Patentblatt: | 6. 7. 2000 |

DE 694 21 375 T 2

⑦③ **Patentinhaber:**
Perel, Azriel, Prof., Tel-Hashomer, IL

⑦④ **Vertreter:**
Kehl, G., Dipl.-Phys., Pat.-Anw., 81679 München

⑧④ **Benannte Vertragsstaaten:**
DE, ES, FR, GB, IT, NL, SE

⑦② **Erfinder:**
gleich Anmelder

⑤④ **Verfahren zur Bestimmung der Herzgefäßfunktion**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 694 21 375 T 2

25.01.00

1

694 21 375.6-08
EP 0666056
94 10 1838.4-2310

München, den
25.01.2000

PEREL, Azriel

Pat 1694/1

VORRICHTUNG ZUR BESTIMMUNG EINER KARDIOVASKULÄREN FUNKTION

5

10

Die Erfindung bezieht sich auf eine Vorrichtung, mit welcher der kardiovaskuläre Status von Patienten, die mechanisch beatmet werden, durch Analysieren von Änderungen in hämodynamischen Parametern in Ansprechen auf vorgegebene Änderungen bei der Beatmung beurteilt werden kann.

15

20

Die kardiovaskuläre Funktion muß bei Patienten, die mechanisch beatmet werden, häufig überwacht werden, entweder während einer Narkose und einem chirurgischen Eingriff oder aufgrund irgendeines Krankheitszustandes. Das Ziel derartiger Überwachung besteht hauptsächlich darin, festzustellen, ob ein adäquates Blutvolumen des Patienten vorliegt und die Herzfunktion zu prüfen. Die kardiovaskuläre Funktion wird im allgemeinen durch einfaches Messen des Blutdruckes und der Herzfrequenz geprüft. Es ist bekannt, dass diese Parameter allein jedoch zu unempfindlich und zu unspezifisch sind, um kardiovaskuläre Änderungen bei kranken Menschen zu beurteilen und zu verfolgen.

25

30

Es sind einige fortschrittlichere Verfahren zum Messen der kardiovaskulären Funktion bei Patienten, die mechanisch beatmet werden, vorhanden. Eines dieser Verfahren ist die Messung des zentralvenösen Druckes (ZVD, CVP = central venous pressure) mittels eines Katheters, der durch ein Blutgefäß in den rechten Herzvorhof oder in dessen Nähe (Lit. 1) eingeführt wird. Der Druck in dem rechten Herzvorhof (ZVD) reflektiert jedoch nicht immer den Druck in der linken Seite des Herzens, i.e., den Füllungsdruck der linken Kammer, die den hauptsächlichsten Blutpumpmechanismus ausmacht. Zudem könnte der ZVD (zentralvenöser Druck, CVP = central venous pressure) erhöht sein aufgrund einer unabhängigen Störung der rechten Herzkammer

oder irgendeiner Lungenerkrankung, während der linke Vorhofdruck (atriale Druck) in der Tat niedrig ist. Eine Abschätzung des Füllungsvolumens einer Herzkammer durch Messen eines Druckes wird schließlich durch die Dehnbarkeit dieser Kammer verhindert.

5

Ein weiteres Verfahren, das oft bei Intensivpatienten oder solchen, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen, angewendet wird, ist das Einführen eines Pulmonalarterienkatheters mit Ballonspitze (Swan-Ganz). Dabei wird der pulmonale Kapillardruck (PAWP, PWP, pulmonary artery/capillary wedge pressure = PCWP) gemessen, welcher eine Schätzung des linken atrialen Druckes (Lit. 2) ist. Ähnlich wie der zentralvenöse Druck (ZVD, CVP = central venous pressure) wird jedoch der pulmonale Kapillardruck (PAWP, PWP, pulmonary artery/capillary wedge pressure = PCWP) durch die Dehnbarkeit der linken Herzkammer beeinflusst. Da der Lungenkreislauf sich zwischen der Katheterspitze und dem linken Herzvorhof befindet, können hohe Atemwegsdrücke während der mechanischen Luftzufuhr zu einer falschen Bewertung des pulmonalen Kapillardruckes (PAWP, PWP, pulmonary artery/capillary wedge pressure = PCWP) führen.

10

15

20

Diese Probleme und auch die allseits bekannten Tücken bei der Interpretation der Füllungsdrucke führten dazu, dass bei Patienten, die an Kreislauferkrankungen leiden und bei denen es kritisch ist, den pathologischen Mechanismus einer solchen Störung für eine weitere Therapie zu diagnostizieren, eine abgestufte Fluid-Belastung durchgeführt werden muß (Lit. 3). Eine solche Prozedur ist sehr zeitaufwendig und wird nicht sehr häufig gemacht.

25

Es ist auch bekannt, dass zusätzlich zu den Tücken des Interpretierens von ZVD-Werten und PAWP-Werten das Einsetzen von ZVD- und insbesondere von Pulmonalarterienkathetern kostspielig ist, ein beträchtliches Maß an Übung voraussetzt und mit einer Menge beschriebener Komplikationen verbunden ist (Lit. 2).

30

35

Ein weiteres neues Verfahren zur Bewertung von Herz und Gefäßzustand ist die so genannte Transösophagus-Echokardiographie (Ultraschallkardiographie), die eine Abbildungstechnik ist, die hauptsächlich zur Bewertung der Größe der Herzkammern und der Fähigkeit zur Kontraktion des Herzmuskels verwendet wird (Lit. 4). Dieses Verfahren ist jedoch ebenfalls sehr kostspielig, erfordert eine Menge Übung, kann nur für einen Patienten auf einmal verwendet werden, kann nicht über längere Zeiträume

kontinuierlich verwendet werden und ist in Echtzeit schwierig zu interpretieren.

Außerdem ist ein Verfahren, das Druckwellenformanalyse genannt wird, neuerlich vorgestellt worden. Gemäß diesem Verfahren werden die Änderungen des systolischen Blutdruckes während eines mechanischen Beatmungszyklus klinisch gemessen und zur Bewertung von Herz und Gefäßzustand verwendet. Normalerweise antwortet der arterielle Druck biphasisch auf eine mechanische Beatmung. Ein früher Anstieg des systolischen Druckes (Delta up, dUp) wird aufgrund des vorübergehend ansteigenden Schlagvolumens hervorgerufen. Dem Delta up folgt dann ein Abfall des systolischen Druckes (Delta down, dDown), der aufgrund der Abnahme der Menge von Blut eintritt, das in die rechte Herzkammer (venöser Rückstrom) eindringt, aufgrund wiederum des Anstiegs des endothorakalen Druckes während der mechanischen Atmung. Die Differenz zwischen den Maximal- und Minimalwerten des systolischen Druckes während eines mechanischen Atemzuges wird als "systolische Druckvariation" (SPV = systolic pressure variation) bezeichnet. Es ist bekannt, dass die systolische Druckvariation (SPV = systolic pressure variation) und dDown sehr empfindliche Indikatoren des Füllungsstatus sind und, dass sie diesen Status besser reflektieren als ein pulmonaler Kapillardruck (PAWP, PWP, pulmonary artery/capillary wedge pressure = PCWP) und zentralvenöser Druck (ZVD, CVP = central venous pressure) (Lit. 5, 6, 7).

Neuere Studien haben gezeigt, dass eine Druckwellenformanalyse eine wirkungsvolles Werkzeug ist, um den kardiovaskulären Status bei mechanisch beatmeten Patienten zu beurteilen. Dabei wird die systolische Druckvariation (SPV = systolic pressure variation) im Ansprechen auf Volumenbelastungen von humanem Albumin gemessen, das mechanisch beatmeten Patienten nach einem chirurgischen Eingriff an der Bauchschlagader infundiert wird. Das Durchführen einer Druckwellenformanalyse mit den gemessenen Daten liefert zuverlässige Information über die Vorlast von Patienten, die sich einem chirurgischen Gefäßeingriff (8) unterzogen hatten.

Es ist ein Ziel der vorliegenden Erfindung eine neue Vorrichtung zur Bewertung der kardiovaskulären Funktion bei beatmeten Patienten zu schaffen, welche nicht mit den Nachteilen der nach dem Stand der Technik verwendeten Verfahren behaftet ist, wie sie im vorhergehenden besprochen wurden.

Die neue Vorrichtung dient dazu, das Ansprechen des Patienten auf die Verabreichung intravenöser Fluide zu beurteilen, die Notwendigkeit an augenblicklicher Volumen-

belastung und dem Einsatz von invasiven Instrumenten, die bei derartigen Beurteilungen laufend verwendet werden, zu vermeiden.

Das Ziel wird durch eine Vorrichtung erreicht, wie sie in den Ansprüchen definiert ist.

5

10

Das Beatmungsmanöver der Erfindung besteht aus einer vorgegebenen Folge von einigen, vorzugsweise zwischen 2 und 10, mehr bevorzugt 2, 3 oder 4 aufeinanderfolgenden Atemhubvolumen von variierender Größe, die in abgestufter Form die Füllung des Herzens beeinflussen. Im allgemeinen werden diese Steigerungen des Atemwegsdruckes als Reiz für das kardiovaskuläre System angewendet. Die Zunahme des Atemwegsdruckes, der mit der mechanischen Atmung in Verbindung steht, führt zu einer Reihe von Änderungen bei der Füllung und der Arbeitsleistung der Herzkammern.

15

Die wichtigsten hämodynamischen Effekte eines solchen Beatmungsmanövers weisen normalerweise folgendes auf:

20

(a) eine Abnahme des venösen Rückstroms mit einer relativen Leerung des rechten Vorhofs und der rechten Herzkammer, was schließlich zu einer vorübergehenden Verminderung des linksventrikulären Schlagvolumens und einem vorübergehenden Abfall des systolischen Blutdruckes führt;

25

(b) ein früher Anstieg der Füllung des linken Vorhofs und der Herzkammer aufgrund des Auspressens von Blut aus dem Lungengefäßsystem. Diese erhöhte Vorlast erzeugt eine frühe vorübergehende Zunahme des linksventrikulären Schlagvolumens während der mechanischen Atmung;

(c) eine Abnahme der linksventrikulären Nachlast, die auch ein linksventrikuläres Schlagvolumen vergrößern kann, insbesondere während einer dekompensierten Herzinsuffizienz. Der Hauptmechanismus für dieses Phänomen ist die partielle Übertragung des erhöhten Atemwegsdrucks auf die linke Herzkammer und Brustschlagader in bezug auf die subphrenische Aorta.

30

Die normale Antwort des linksventrikulären Schlagvolumens auf einen mechanischen Atemzug ist somit biphasisch und weist einen frühen Anstieg gefolgt von einem späteren Abfall auf.

35

Genauer gesagt wird, da der hauptkardiovaskuläre Effekt einer mechanischen Atmung die Verminderung des venösen Rückstroms ist, eine Reihe von stufenweisen Erhöhungen des Atemhubvolumens eine stufenweise Abnahme des venösen Rückstroms

verursachen. Die Effekte dieser abgestuften Abnahme des venösen Rückstroms auf das Herzzeitvolumen würden normalerweise durch abgestufte Abnahmen des linksventrikulären Schlagvolumens und irgendeines physiologischen Parameters reflektiert werden, der dadurch beeinflusst wird, wie beispielsweise arterieller Druck, plethysmographisches Signal, Doppler-Signal, usw..

Das Beatmungsmanöver kann zusätzlich jedoch auch jeweilige Zunahmen bei den hämodynamischen Variablen (dUp) aufweisen, die den positiven kardiovaskulären Effekt des erhöhten Atemwegsdruckes anzeigen, der eine Fluidüberbelastung mit oder ohne Herzinsuffizienz (Lit. 5, 8) charakterisiert.

Gemäß der Erfindung ist es möglich, die Änderungen der vorhergehend besprochenen Parameter im Ansprechen auf das sequentielle Beatmungsmanöver zu messen. Solche Änderungen werden entweder in Absoluteinheiten oder vorzugsweise in prozentualen Änderungen eines kardiovaskulären Parameters pro Änderungseinheit in Atemwegsdruck oder Atemhubvolumen (voreingestellt oder gemessen) ausgedrückt.

Die Vorrichtung der vorliegenden Erfindung führt einen sogenannten "Test der atmungsinduzierten systolischen Variation" (RSVT = respiratory systolic variation test) durch.

Es wird ebenfalls bevorzugt, dass eine kurze Apnoe vor einer Durchführung des vorher beschriebenen Beatmungsmanövers induziert wird.

Die Erfindung sieht eine Vorrichtung zur Durchführung des im vorhergehenden beschriebenen Beatmungsmanövers vor, nämlich durch Erzeugen einiger weniger aufeinanderfolgender Atemhubvolumen von variierender Größe, vorzugsweise nach kurzer Apnoe, und Aufzeichnen der Antwort einer hämodynamischen Variablen auf diese Hubvolumen von variierender Größe. Die Vorrichtung der Erfindung besteht im wesentlichen aus einem Beatmungsgerät, das vorzugsweise mit einem Monitor verbunden ist, wobei das Beatmungsgerät und der Monitor vorzugsweise mit einer speziell ausgearbeiteten Software ausgerüstet sind. Das Beatmungsgerät liefert auf Befehl oder automatisch eine Reihe von Hubvolumen von variierender Größe mit einer voreingestellten Beschaffenheit und Rate, vorzugsweise nach einer kurzen Apnoe. Die Größe dieser Hubvolumen ist nicht kritisch bei der vorliegenden Erfindung und kann absolut voreingestellt werden, entsprechend dem Gewicht des Patienten (z.B., 5, 10,

15 und 20 ml/kg) oder durch Druckvoreinstellung eingestellt werden, i.e., das Beatmungsgerät wird programmiert, dass es die Hubvolumen entsprechend den variierenden Stufen von voreingestellten Drücken liefert, wobei vorzugsweise ein druckkontrollierter Beatmungsmodus angewendet wird. Es können entweder die Voreinstellung oder die tatsächlich gemessenen Volumen oder Drücke bei den Berechnungen verwendet werden.

Die Zeitdifferenz zwischen zwei Hubvolumen und daher die Zeitperiode für die gesamte Folge sind beide nicht kritisch und können entweder voreingestellt werden oder von Fachleuten auf diesem Gebiet gewählt werden, wie es die augenblickliche Situation erfordert. Die Zeitdifferenz beispielsweise zwischen zwei Hubvolumen liegt in dem Bereich von 4 bis 10 Sekunden und die gesamte Zeitperiode für eine Folge, z.B., vier aufeinanderfolgende Hubvolumen von variierender Größe, liegt daher beispielsweise in einem Bereich von 16 bis 40 Sekunden.

Der Monitor ist vorzugsweise mit einer speziellen Software ausgerüstet, die die Änderungen des hämodynamischen Parameters (z.B., Blutdruck, plethysmographisches Signal, Doppler-Echo, usw.) während und nach den Variationen des Atemwegsdruckes mißt. Der systolische Minimalwert des Signals des gewählten hämodynamischen Parameters wird nach jedem Schritt des Atemwegsmanövers erfaßt und es kann eine Mittelwertsausgleichsgerade aufgezeichnet werden. Die Steigung dieser Kurve, welche die Differenz des hämodynamischen Signals zu der Differenz des Atemwegsdruckes oder Volumens ist, wird berechnet und entsprechend den Einheiten des gemessenen Parameters ausgedrückt, z.B., mmHg des Blutdruckes/ml Hubvolumen, mmHg/cmH₂O des Atemwegsdruckes, prozentuale Änderung des systolischen Druckes/cmH₂O des Atemwegsdruckes, prozentuale Änderung der plethysmographischen Amplitude/ml des Hubvolumens, usw.. Das tatsächlich ausgeatmete Hubvolumen oder der Atemwegsdruck können vorzugsweise gemessen und graphisch aufgetragen werden. Alternativ können die voreingestellten gelieferten Hubvolumen oder Drücke zur Aufzeichnung verwendet werden.

Zusätzlich zu den vorher erwähnten Minimalwerten werden die Maximalwerte des gemessenen hämodynamischen Signals vorzugsweise gemessen, z.B., systolischer Maximalblutdruck, nach jedem Atemzug nach jeder Änderung des Atemwegsdruckes. Eine Kurve, die die Steigung der Änderung bei diesem Parameter in bezug auf die Änderung des Hubvolumens und/oder Atemwegsdruckes darstellt, wird vorzugsweise

aufgezeichnet. Die Steigung dieser Kurve ist ein möglicher Parameter zur Bewertung des Ausmasses, mit welchem eine Erhöhung des Atemwegdruckes das Herzzeitvolumen vergrößert.

- 5 So erzeugen die zwei Mittelwertsausgleichsgeraden, die die niedrigsten Werte verbinden und die die höchsten Werte verbinden, die durch das Beatmungsverfahren der Erfindung induziert werden, zwei Winkel in bezug auf eine horizontale Referenzlinie. Das Verhältnis dieser Winkel zueinander liefert einen zusätzlichen Parameter, der den Status von intravaskulärer Füllung und Herzleistung reflektiert.
- 10 Das Atemwegsdruckmanöver, i.e., das Erzeugen einiger erhöhter Volumen/Drücke, kann vorzugsweise in bereits vorhandene Beatmungsgeräte inkorporiert werden, wobei entweder Mikroprozessoren oder elektronische Technik verwendet wird, oder es kann mittels einer Einzelstation durchgeführt werden. Die Haupt-Software für die
- 15 Überwachung den Test der atmungsinduzierten systolischen Variation (RSVT = respiratory systolic variation test) kann entweder in dem Monitor, dem Beatmungsgerät oder einem separaten Gerät angeordnet sein. Die Software und der Monitor können Information von dem Beatmungsgerät empfangen, z.B., die genaue Zeit des Beginns jeden Atemzugs, das ausgeatmete Volumen, den Maximalatemwegsdruck, usw..
- 20 Nach dem Beginn jedes mechanischen Atemzugs und während seines Zyklus wird das hämodynamische Signal verfolgt, und seine Minimal- und Maximalwerte während des Tests aufgezeichnet. Der Monitor ist so ausgerüstet, dass er die Steigungen der Minimal- und Maximalwerte der hämodynamischen Parameter nach Beendigung des Beatmungsmanövers, so wie die Winkel der Steigungen der Änderung der Maximal (upslope)- und Minimal (downslope)-Werte und das Verhältnis, berechnet und
- 25 aufzeigt. Es sollte auch möglich sein, zusätzliche Parameter, wie die Fläche unter der Kurve, dp/dt_{max} (welche ein Maß für Kontraktilität ist), und dergleichen zu bestimmen.
- 30 Der Monitor ist vorzugsweise auch so ausgerüstet, dass die systolische Druckvariation (SPV = systolic pressure variation), die die Differenz zwischen den Maximal- und Minimalwerten des hämodynamischen physiologischen Parameters, beispielsweise des Blutdruckes, ist, während eines Zyklus der mechanischen Atmung berechnet wird. Der Monitor kann vorzugsweise auch delta up und delta down, i.e., das Maß anzeigen,
- 35 um das der hämodynamische physiologische Parameter im Ansprechen auf eine Atemwegsmanipulation in bezug auf ihre Grundlinie während der Voratmungs-

periode zunehmen bzw. abnehmen.

Die Vorrichtung der Erfindung kann bei allen mechanisch beatmeten Patienten angewendet werden, bei denen ein physiologischer Parameter, der ein links-ventrikuläres Schlagvolumen reflektiert, kontinuierlich gemessen wird. Sie kann als
5 ein grundlegendes Diagnosetestgerät zur Bestimmung von Volumenempfänglichkeit dienen, die bei Frank-Hypovolämie sehr hoch ist und sehr niedrig oder negativ ist bei dekompensierter Herzinsuffizienz und/oder Volumenüberbelastung. Sie kann bei anästhesierten Patienten und bei allen anderen Patienten, die durch irgendeinen
10 Beatmungsmodus mechanisch beatmet werden, angewendet werden. Mit der Vorrichtung der vorliegenden Erfindung ist es somit möglich, den kardiovaskulären Status mittels einer medizinischen Vorrichtung zu messen, die normalerweise bei irgendeinem mechanisch beatmeten Patienten verwendet wird, ohne dass dafür eine zusätzliche komplizierte, kostspielige und schwierig zu handhabende Ausrüstung erforderlich ist.

15
Figur 1 ist eine schematische Darstellung des Prinzips der Erfindung.

Figur 2 ist ein Beispiel eines möglichen Beatmungsmanövers.

20
Figuren 3a bis 3d zeigen die Schritte der Analyse der Änderungen des systolischen Druckes während des Tests der atmungsinduzierten systolischen Variation (RSVT = respiratory systolic variation test).

25
Figur 4 ist die Aufzeichnungskurve eines Atemwegdruckes während des Beatmungsmanövers (Fig. 4a) zusammen mit einer Aufzeichnungskurve des arteriellen Blutdruckes in einem volumenempfänglichen Status (Fig. 4b).

30
Figur 5 zeigt den Test der atmungsinduzierten systolischen Variation (RSVT = respiratory systolic variation test), der mittels der vorliegenden Erfindung an einem hypovolämischen Patienten durchgeführt wurde.

35
Figur 6 zeigt die Winkel des Tests der atmungsinduzierten systolischen Variation (RSVT = respiratory systolic variation test) bei

Hund#1 (Fig. 6a) und Hund#2 (Fig. 6b), die einem Aderlaß, einer Retransfusion und Volumenüberbelastung unterzogen wurden.

- 5 Figuren 7a und 7b zeigen die graphische Anzeige der abfallenden Steigung (downslope) und ansteigenden Steigung (upslope) des Tests der atemungsinduzierten systolischen Variation (RSVT = respiratory systolic variation test) im Falle eines chirurgischen Aortaeingriffes.
- 10 Figur 8 zeigt die Beziehung der abfallenden Steigung des Tests der atemungsinduzierten systolischen Variation (RSVT = respiratory systolic variation test) und der ZVD-Werte während dieses Vorgangs des chirurgischen Aortaeingriffes.
- 15 Figur 9 zeigt die Änderung des Verhältnisses der Winkel der ansteigenden Steigung (Y) und der abfallende Steigung (X) bei unterschiedlichen ZVD-Werten.
- 20 Figur 10 zeigt die Antwort der abfallenden Steigung auf eine Volumenbelastung bei 11 Patienten.

25 Nachfolgend wird die Erfindung detaillierter unter Bezugnahme auf die Figuren 1-10 beschrieben.

30 Figur 1 ist eine schematische Darstellung, die das Prinzip der vorliegenden Erfindung erklärt. Im unteren Teil ist der durch das Beatmungsgerät erzeugte Atemwegsdruck dargestellt und der obere Teil stellt die Antwort einer hämodynamischen Variablen dar, wobei in diesem Fall der Blutdruck gezeigt ist.

35 Zwischen T_0 und T_1 wird eine normale Beatmung durchgeführt. Die Reaktion des Blutdruckes ist für jeden Atmungszyklus (7 Atmungszyklen sind zwischen T_0 und T_1 aufgezeichnet) identisch, wobei sie nur statistische Abweichungen zeigen. Während jedes Atmungszyklus kann man die dUp und dDown des Blutdruckes sehen.

Bei T_1 wird eine kurze Apnoe induziert (optional); die bei T_2 endet. Es ist offensichtlich, dass der Blutdruck während der Apnoe konstant ist und keine dUp oder dDown zeigt.

5 Bei T_2 wird die Variation des Atemwegsdruckes initiiert, wobei bei einem Atemwegsdruck von beispielsweise 10 cmH₂O in dem erstem Atmungszyklus begonnen wird und auf beispielsweise 40 cmH₂O in dem vierten Atmungszyklus erhöht wird. Im oberen Teil der Figur 1 ist die charakteristische Antwort des Blutdruckes gezeigt. Es ist ersichtlich, dass die Maximalwerte des Blutdruckes während jedes Atmungszyklus mit steigendem Atemwegsdruck ansteigen und, dass die Minimalwerte des Blutdruckes während jedes Atemwegszyklus mit steigendem Atemwegsdruck abfallen. Mit anderen Worten, es ist die Abhängigkeit der dUp- und dDown-Werte auf Variationen im Atemwegsdruck gezeigt.

10 Bei T_3 endet die Variation des Atemwegsdruckes und eine zweite kurze Apnoe wird (optional) induziert, die zu einem konstanten Blutdruck führt, der als ein Referenzwert zur Bewertung der Auswirkung der Atemwegsdruckvariation auf den Blutdruck verwendet werden kann.

15 Bei T_4 endet die kurze Apnoe und eine normale Beatmung wird fortgesetzt.

Typische Werte für die Zeitdifferenz T_0 - T_1 liegen in dem Bereich von 25 bis 50 Sekunden, i.e., etwa 8 bis 16 Atemzüge/min. Typische Werte für den Atemwegsdruck während normaler Beatmung liegen in dem Bereich von 15 bis 30 cmH₂O.

20 Der maximale Atemwegsdruck, der während der Variation des Atemwegsdruckes angewendet werden kann, hängt von dem Zustand des Patienten ab, liegt aber normalerweise unter 40 cmH₂O.

25 Figur 2 zeigt ein Beispiel eines möglichen Beatmungsmanövers, das aus vier aufeinanderfolgenden Atemzügen besteht. Der angewendete Beatmungsmodus ist eine druckkontrollierte Beatmung bei einer Rate von 8/min, I:E-Verhältnis 1:3. Das Beatmungsmanöver bei diesem Beispiel weist fünf Druckpegel auf, nämlich 0, 10, 20, 30 und 40 cmH₂O. Die spezifischen Variablen, i.e., die Anzahl der Atemzüge und der Pegel und die Dauer des Druckes, können entsprechend den Umständen und dem Zustand des Patienten verändert werden oder werden bei dem Gerät festgelegt. Der Null-

30

35

Druckpegel (oder der PEEP-Pegel; PEEP = positiv end-expiratory pressure = positive-endexpiratorische Druckbeatmung) dient zur Bestimmung des Wertes des hämodynamischen Parameters während einer Apnoe.

5 Figur 3a zeigt die Antwort eines hämodynamischen Parameters (in diesem Fall des Blutdruckes) auf ein in Figur 2 gezeigtes Beatmungsmanöver. Figur 3b zeigt an einem Beispiel die Identifizierung der systolischen Minimalwerte (X) und Maximalwerte (Y) nach jeder Änderung des Atemwegsdruckes, i.e., während jedem der vier Zyklen der mechanischen Atemzüge.

10 Figur 3c zeigt die Mittelwertausgleichsgeraden für die Minimalwerte (X) und Maximalwerte (Y).

15 Figur 3d zeigt an einem Beispiel die Berechnung der Steigung jeder Geraden, die durch einen Winkel a für die abfallende Steigung (downslope) und einen Winkel b für die ansteigende Steigung (upslope) charakterisiert sind. Die abfallende Steigung X ist ein Maß der Volumenempfindlichkeit, während die ansteigende Steigung Y ein Maß der Vergrößerung des Herzschlagvolumens ist.

20 In Figur 4a sind ein Beatmungsmanöver und die daraus resultierenden Änderungen des arteriellen Blutdruckes gezeigt, die bei einem volumenempfindlichen Patienten stattfinden. Die graduellen signifikanten Abnahmen des systolischen Druckes nach jedem Atemzug (die die steile Mittelwertausgleichsgerade erklären) sind signifikant für die Volumenempfindlichkeit des Patienten.

25 Figur 5 zeigt wie eine hämodynamische Variable (in diesem Fall ebenfalls der Blutdruck) auf das Beatmungsmanöver der vorliegenden Erfindung anspricht, wenn der Patient sehr hypovolämisch ist. Die Diagnose Hypovolämie kann von einem Experten durch Begutachten der Steilheit der Geraden X, die die systolischen Minimalwerte (A, B, C, D) verbindet, gestellt werden. Sogar die Steigung der Geraden Y, die die Maximalwerte (1, 2, 3, 4) verbindet, ist leicht negativ, wodurch die Diagnose einer starken Hypovolämie bestätigt wird.

30

35 Figur 6 zeigt ein Beispiel einer möglichen Analyse der Änderungen der Blutdruckkurve nach dem Beatmungsmanöver der vorliegenden Erfindung bei zwei Hunden während eines Aderlasses von 30% des geschätzten Blutvolumens (A), einer Retransfusion des

Blutverlustes (B) und einer zusätzlichen Volumenüberbelastung (C). In dieser Figur steht die Y-Achse für die prozentuelle Änderung des Blutdruckes bei vier Pegeln eines Atemwegsdruckes (X-Achse). Es ist klar zu sehen, dass in Abhängigkeit von den Volumenzuständen eine Steigung a in der Gleichung $y = ax + b$ variiert, wobei die Steigung während einer Hypovolämie am steilsten ist, und die Steigung während einer Volumenüberbelastung am flachsten ist. Folglich ermöglicht die Steigung der hämodynamischen Variablen während eines Beatmungsmanövers; einem Fachmann zu entscheiden, ob eine Flüssigkeitstransfusion bei einem Patienten mit Symptomen eines drohenden Kreislaufversagens durchgeführt werden soll, oder ob eine Volumenüberbelastung bereits stattgefunden hat, so dass andere therapeutische Maßnahmen erforderlich sind.

In Figuren 7a und 7b ist die wiederholte Anwendung des Tests der atmungsinduzierten systolischen Variation (RSVT = respiratory systolic variation test) dargestellt, der mittels der vorliegenden Erfindung während eines chirurgischen Aortaeingriffs durchgeführt wurde. Punkte 1-13 bezeichnen die folgenden intraoperativen Ereignisse:

1. signifikante Hypovolämie aufgrund einer Blutung (vor dem Abklemmen);
2. unmittelbar nach Aortaabklemmung;
3. einige Minuten nach Abklemmen während Absinken des Blutdruckes;
4. nach Infusion von einem Liter und während leichter Anästhesie;
5. nach Zugabe von Lachgas;
6. zusätzliches Volemenersetzen mit Blut und Hämaccel;
7. nachfolgende epidurale Injektion von 25 mg Bupivacain (Marcaine);
8. vor Entklammern;
9. Dopamin-Infusion, die vor Entklammern begonnen wurde;
10. unmittelbar nach Entklammern eines ersten Beins;
11. unmittelbar nach Entklammern eines zweiten Beins;
12. nach Bolusinjektion von Dopamin aufgrund von Hypotonie, unempfindlich auf Volumenersetzung; und
13. nach Gabe von Nitroglycerin (0,8 mg/kg/min) und 25 mg epiduralem Bupivacain (Marcaine) gegen Hypertonie.

Figur 7a stellt die Änderung der abfallenden Steigung der vier systolischen Minimalwerte während des Tests der atmungsinduzierten systolischen Variation (RSVT

= respiratory systolic variation test) dar. Die übersteigerte Volumenempfanglichkeit bei Punkten 1-4 und 13 ist deutlich zu erkennen, während Punkte 7, 8, 10, 11 und 12 durch das Fehlen einer Änderung des systolischen Blutdruckes während des Beatmungsmanövers der vorliegenden Erfindung charakterisiert sind, die daher einen Nichtvolumenempfanglichkeitsstatus bedeuten und einem Experten anzeigen, dass eine Bluttransfusion möglicherweise nicht von sehr großem Nutzen sein würde, während kardiotonische Mittel die Herzfunktion, wenn erwünscht, verbessern könnten.

Figur 7b stellt die Änderung der ansteigenden Steigung, i.e., die systolischen Maximalwerte, während des Tests der atmungsinduzierten systolischen Variation (RSVT = respiratory systolic variation test) dar. Punkte 10-12 sind durch steile ansteigende Steigungen und flache abfallende Steigungen charakterisiert, die einem Experten sagen, dass die Füllungsdrücke hoch sind und dass möglicherweise eine signifikante Verminderung der Herkontraktilität (Herzinsuffizienz) stattgefunden hat.

In Figur 8 ist das Verhältnis der prozentualen Änderung der systolischen Minimalwerte während des mittels der vorliegenden Erfindung durchgeführten Verfahrens zu dem zentralvenösen Druck (ZVD = central venous pressure = CVP) (eine im vorhergehenden besprochene Methode nach dem Stand der Technik) während dieses chirurgischen Aortaeingriffs dargestellt. Der Wert r ist -0,69 und tatsächlich näher bei -1, wenn der Ausreißer nicht beachtet wird. Dies zeigt eine signifikante Korrelation zwischen dem zentralvenösen Druck (ZVD = central venous pressure CVP), der durch komplizierte Verfahren nach dem Stand der Technik gemessen wurde, und den mittels der vorliegenden Erfindung leicht zu messenden systolischen Minimalwerten.

In Figur 9 wurden die Ereignisse 1, 2, 9 und 11 des chirurgischen Aortaeingriffs, wie in Figur 7 erklärt, verwendet, um zu zeigen, dass das Verhältnis zwischen den Winkeln der abfallenden Steigung (X) und der ansteigenden Steigungs (Y) sich bei unterschiedlichen Werten des zentralvenösen Druckes (ZVD = central venous pressure CVP) ändert. Niedrige ZVD-Werte sind mit größeren α_2 -Winkeln assoziiert, die Hypovolämie reflektieren, wodurch sie einem Fachmann hilfreiche Hinweise zur Festlegung dieser Diagnose liefern. Es sollte in Betracht gezogen werden, dass die durch α_2 ausgedrückte X -Steigung abnimmt und die Y -Steigung (α_1) bei höheren ZVD-Werten zunimmt.

Figur 10 zeigt die Ergebnisse von Volumenbelastung bei 11 Patienten. In dieser Kurve ist die abfallende Steigung auf der X-Achse die Differenz zwischen dem systolischen Minimalblutdruck nach zwei Atemzügen von 20 und 5 ml/kg, i.e., abfallende Steigung = $SBP_{min20} - SBP_{min5}$. Die dDownslope auf der Y-Achse ist die Änderung der abfallenden Steigung nach Volumenbelastung bei 11 Patienten. Die Kurve zeigt, dass abfallende Steigungen mit höherer Basislinie mit einer signifikanteren Antwort auf Volumenbelastung gekoppelt sind. Die vorliegende Erfindung kann also auch angewendet werden, um die Effekte von Volumenverabreichungen zu verfolgen.

Literatur:

- 5 1. Kay WE, Dubin HG: Vascular cannulation. In, Civetta JM et al, eds., Critical Care, JB. Lippincott, 1988, S. 214-219.
2. Clark CA, Hannan EM: Hemodynamic monitoring: Pulmonary artery catheters. In, Civetta JP et al, eds., Critical Care, JB. Lippincott, 1988, S. 293-6.
- 10 3. Majid PA, Roberts R: Heart failure. In, Civetta JP et al, eds., Critical Care, JB. Lippincott, 1988, S. 948-952.
4. Konstadt S et al: Transesophageal echocardiography. In, Kaplan JA, ed, Cardiac
- 15 Anesthesia, Saunders, 1993, S. 364.
5. Perel A, Pizov R, Cotev S: The systolic pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. Anesthesiology 67: 498-502, 1987.
- 20 6. Pizov R, Ya'ari Y, Perel A: Systolic pressure variation is greater during hemorrhage than during sodium nitroprusside induced hypotension in ventilated dogs. Anesth Analg 67: 170-174, 1988.
- 25 7. Pizov R, Ya'ari Y, Perel A: The arterial pressure waveform during acute ventricular failure and synchronized external chest compression. Anesth Analg 68: 150-150, 1989.
- 30 8. Coriat P, Vrillon M, Perel A et al: A comparison of systolic blood pressure variations and echocardiographic estimates of end-diastolic left ventricular size in patients after aortic surgery. Anesth Analg 78: 46-53, 1994.

25.01.00

1

694 21 375.6-08
94 101 838.4-2310
EP 0666056

PEREL, Azriel

Pat 1694/1

Patentansprüche

5

10

15

20

25

30

1. Vorrichtung zur Bestimmung des Herz- und Gefäßzustands bei beatmeten Patienten, die ein Beatmungsgerät zur Beatmung eines Patienten und Mittel zum Messen hämodynamischer Parameter aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß
 - (a) das Beatmungsgerät so beschaffen ist, daß wenigstens einige Hubvolumen oder Druckpegel unterschiedlicher Größe geliefert werden können,
 - (b) Mittel zum Messen der hämodynamischen Antwort auf die Variation der Hubvolumen oder Drücke, und im Bedarfsfall
 - (c) eine Recheneinheit, die analytische Berechnungen im Ansprechen auf die gemessenen Daten durchführen kann.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Recheneinheit die Steigung der Mittelwertsausgleichsgerade der Maximal- oder der Minimalwerte der hämodynamischen Antwort berechnet.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1, Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Recheneinheit die Fläche unter der Kurve der hämodynamischen Antwort in einem bestimmten Bereich berechnet.
4. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2 oder Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Recheneinheit die Differenz zwischen den Maximal- oder den Minimalwerten der hämodynamischen Antwort und einem während einer kurzen Apnoe gemessenen Referenzwert berechnet.

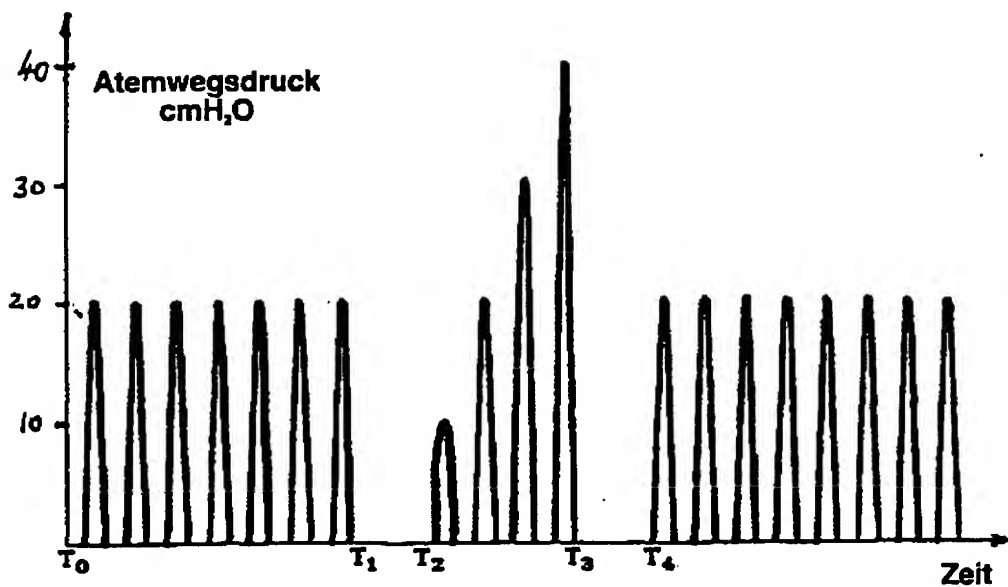
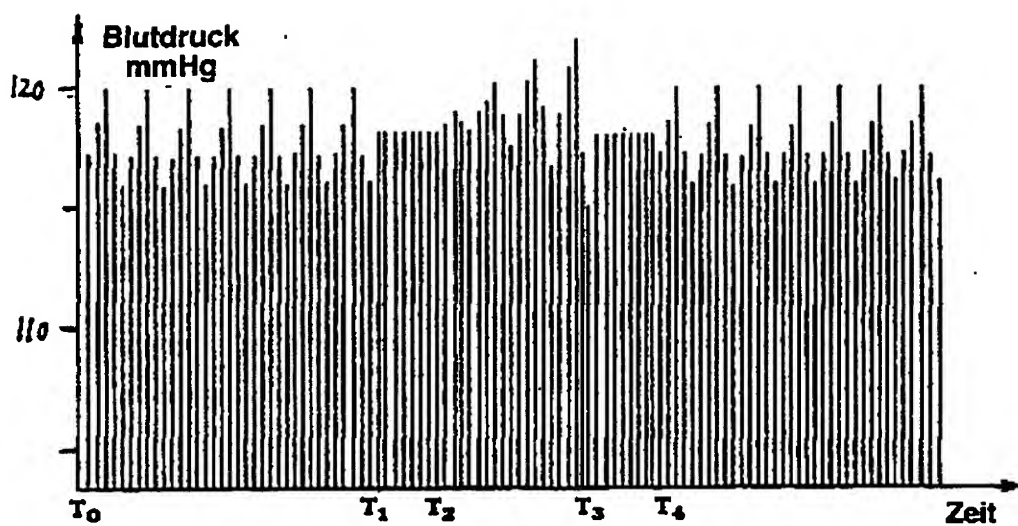
5. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel zum Messen der hämodynamischen Antwort geeignet sind, einen Parameter zu messen, der den linksventrikulären Ausstoß wiedergibt.
- 5
6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel zum Messen der hämodynamischen Antwort zum Messen des Blutdruckes geeignet sind.
- 10
7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel zum Messen der hämodynamischen Antwort zum Messen des plethysmographischen Signals geeignet sind.
- 15
8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel zum Messen der hämodynamischen Antwort zum Messen der Doppler- oder Echosignale geeignet sind.
- 20
9. Vorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Mittel zum Messen der hämodynamischen Antwort zur kontinuierlichen Messung geeignet sind.

0666056

25.01.00

1/11

FIG 1



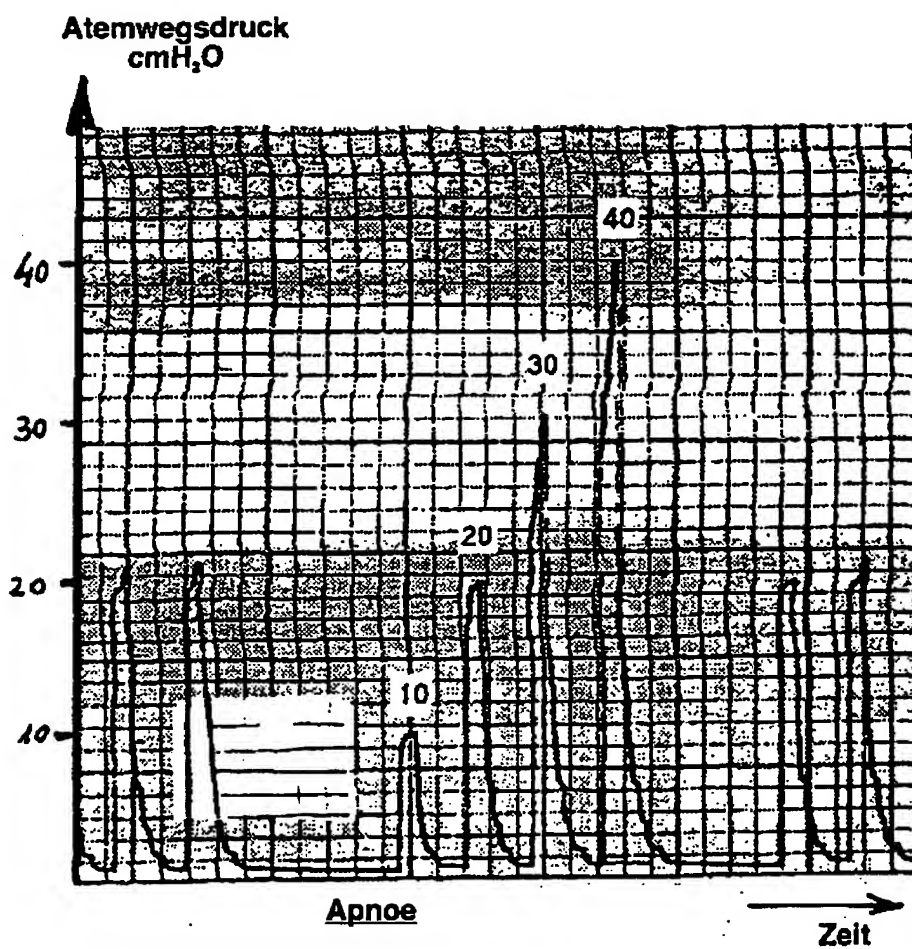
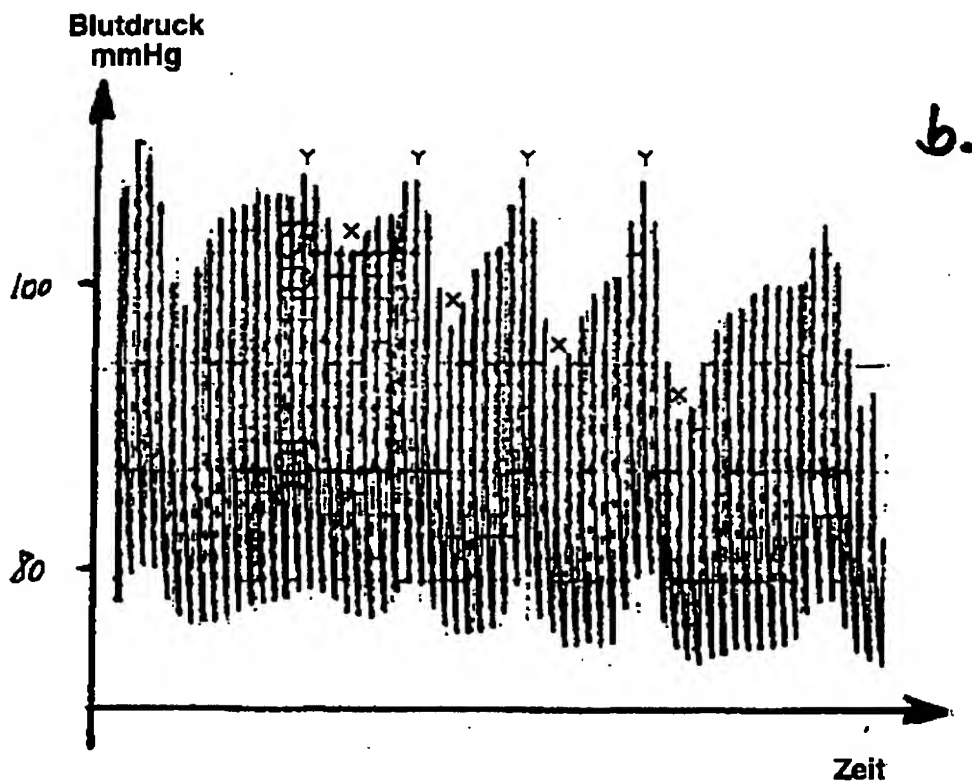
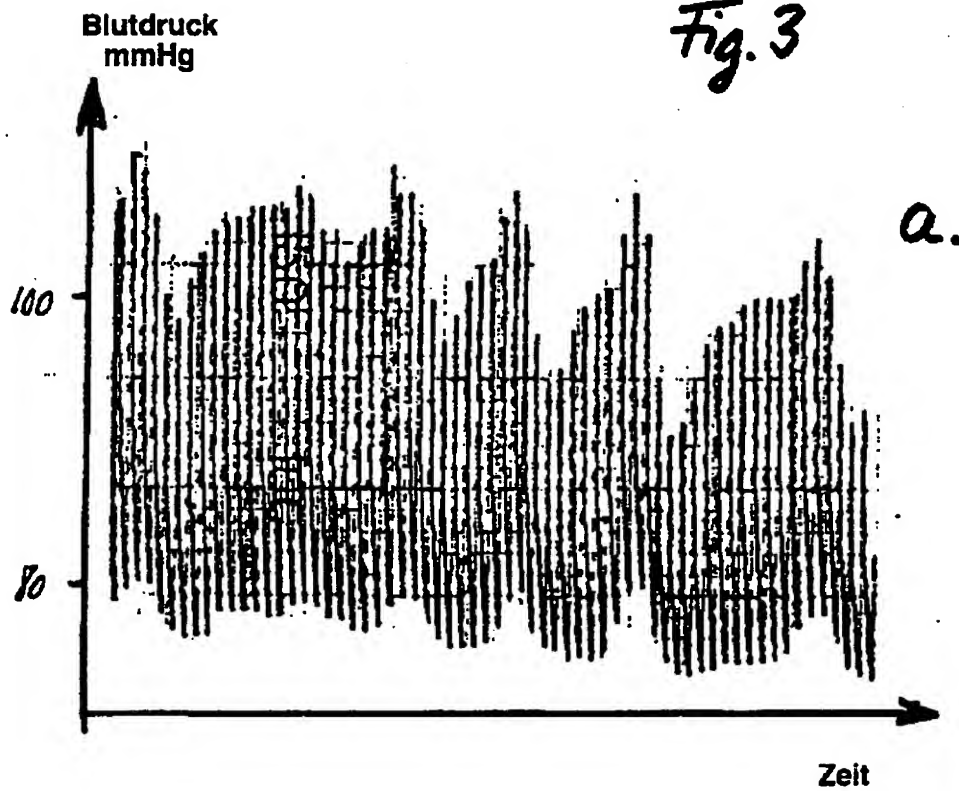


Fig. 2

25.01.00

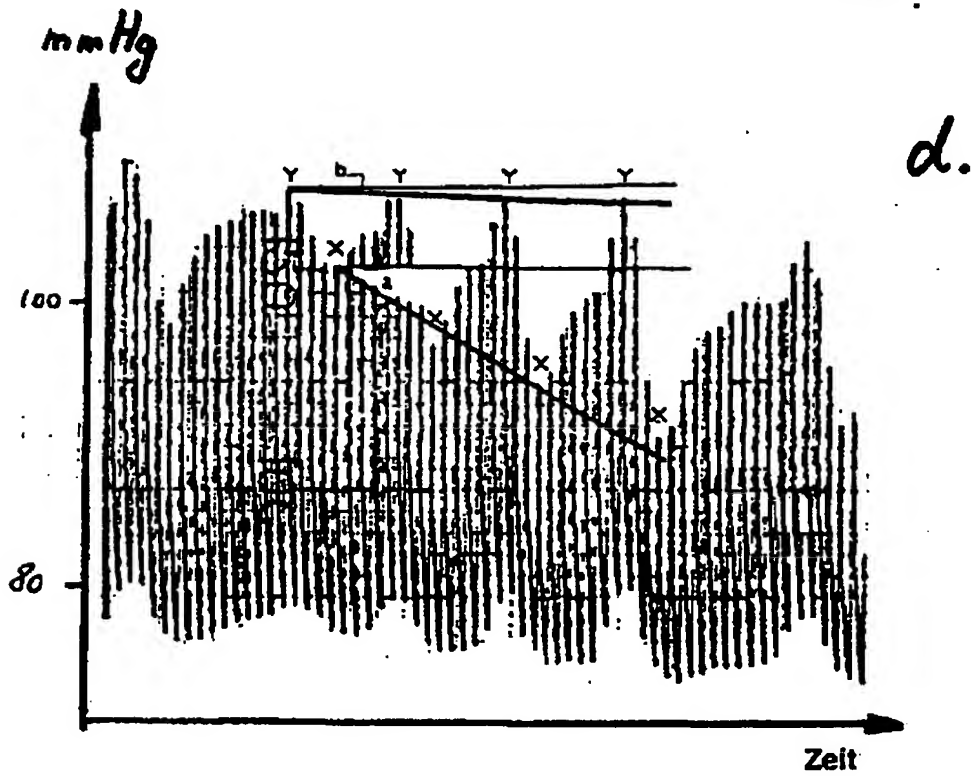
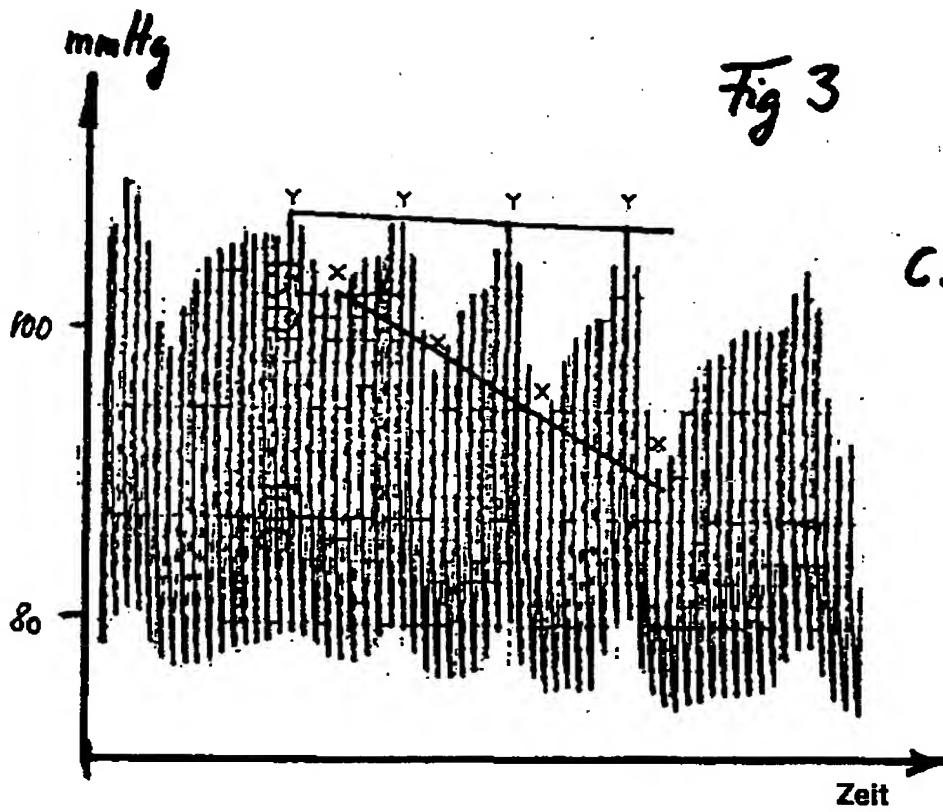
3/11

Fig. 3



25.01.00

4/11



25.01.00

5/11

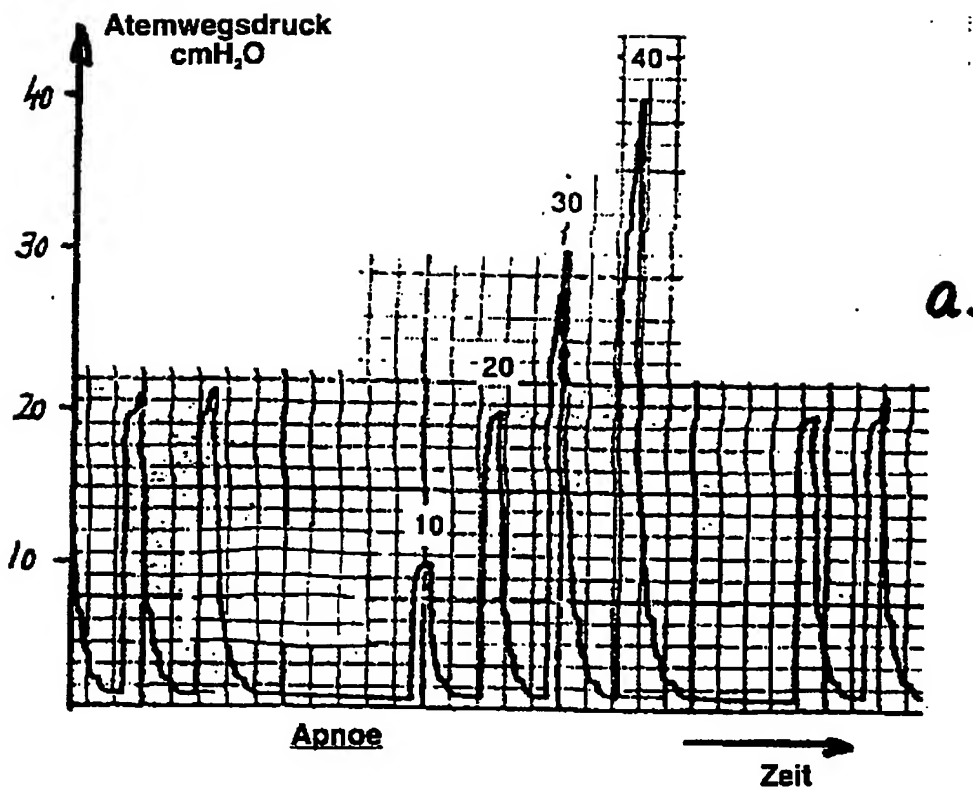
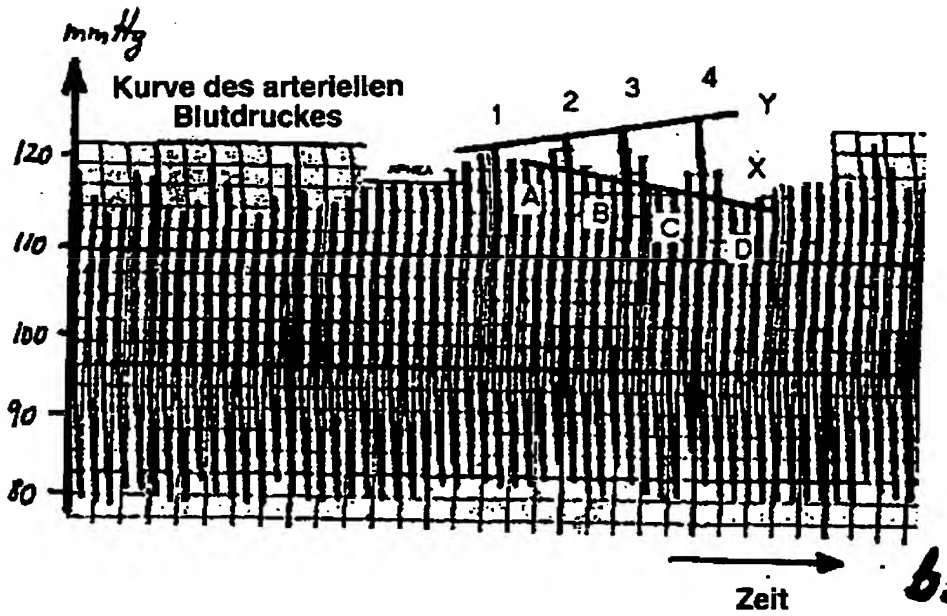
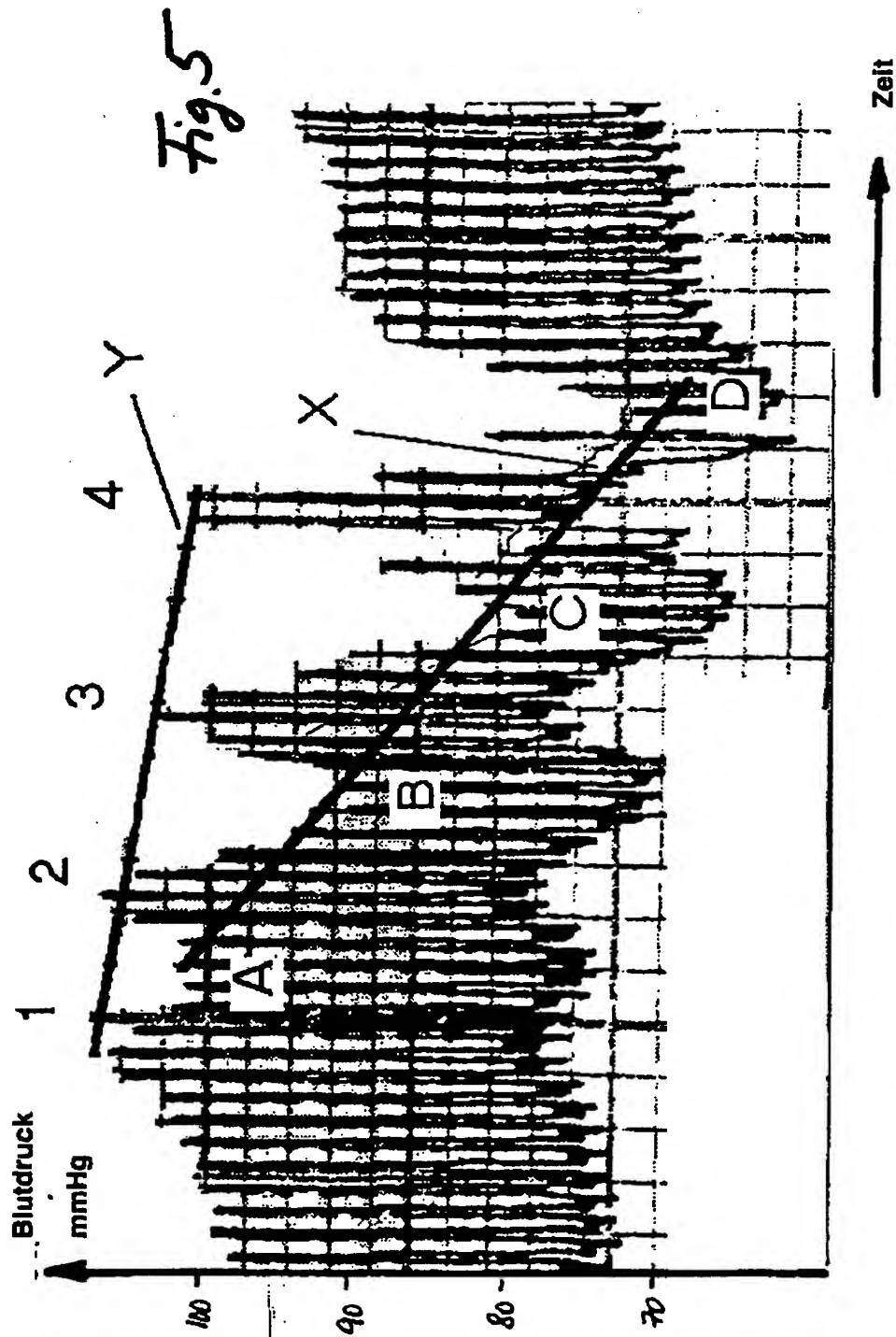
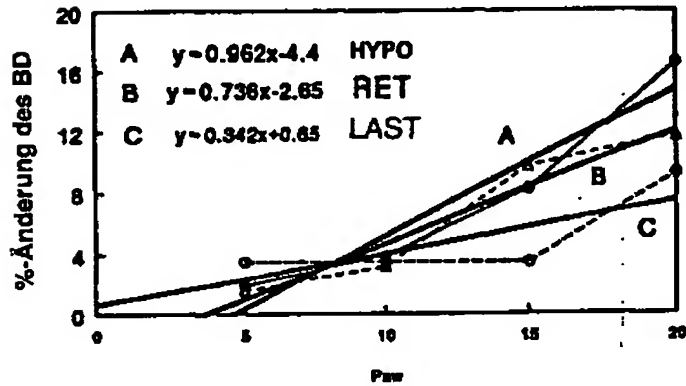


Fig 4



RSVT während Aderlass, Retransfusion
und Volumenüberbelastung (Hund #1)

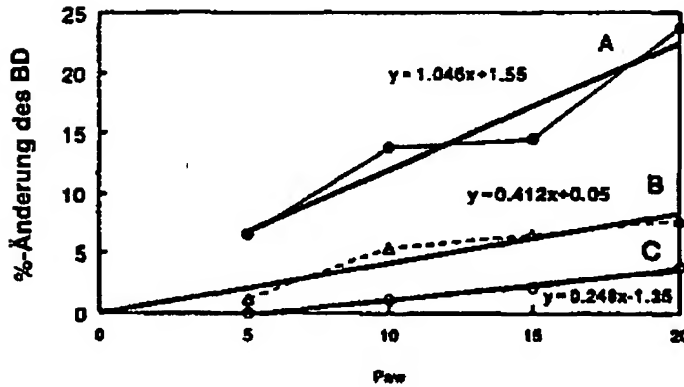
—●— A=Hypovolämie —▲— B=Retr. —○— C=Überbelastung



a.

RSVT während Aderlass, Retransfusion
und Volumenüberbelastung (Hund #2)

—●— A=Hypovolämie —▲— B=Retr. —○— C=Belastung



b.

Fig. 6

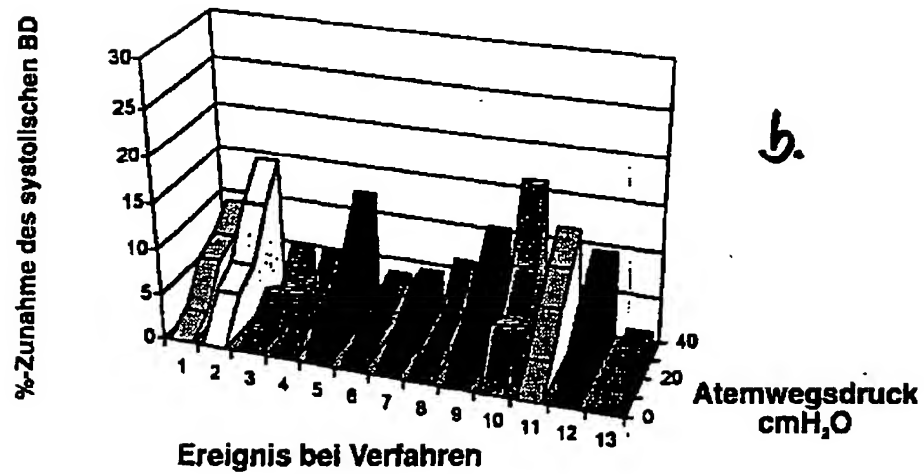
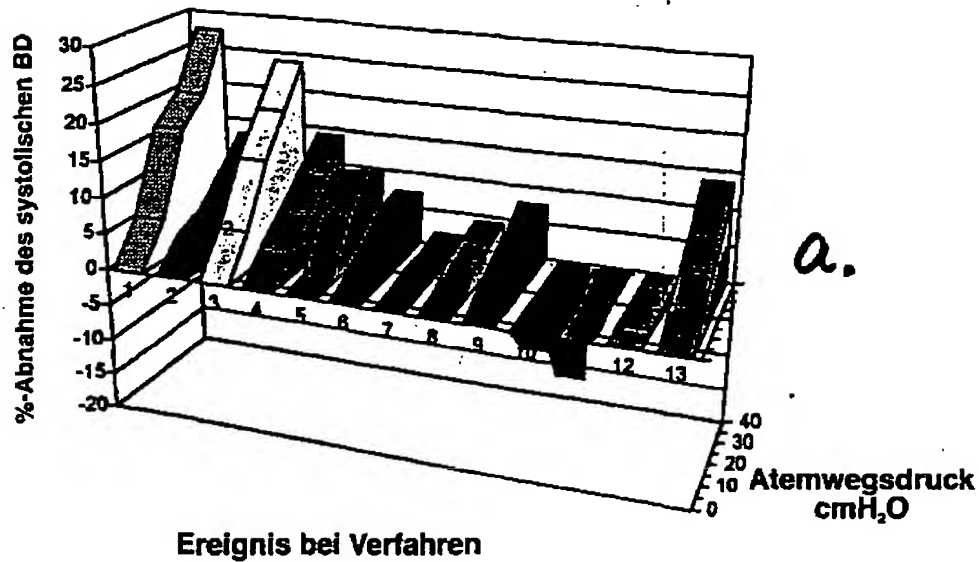


Fig. 7

25.01.00
9/11

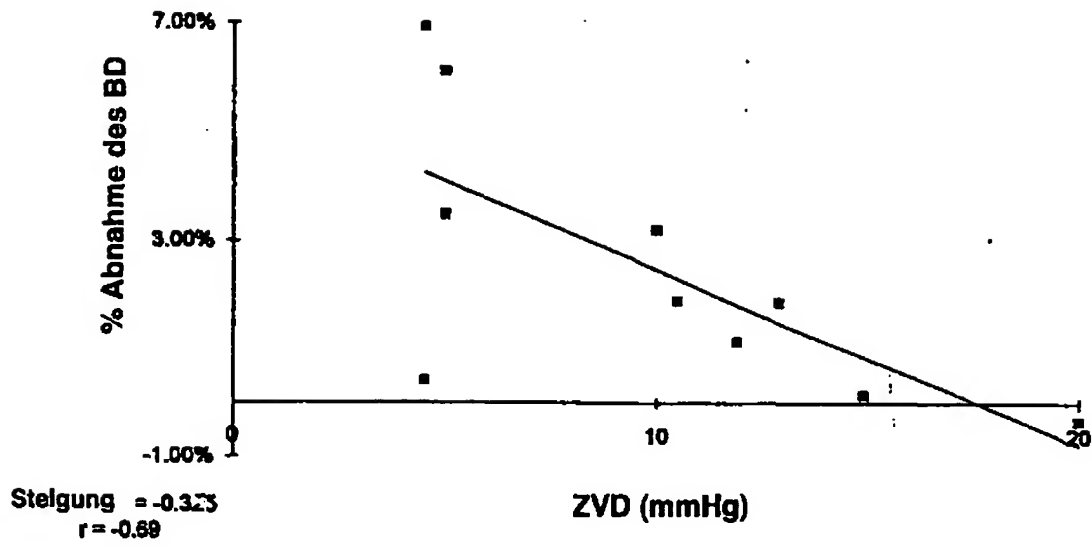
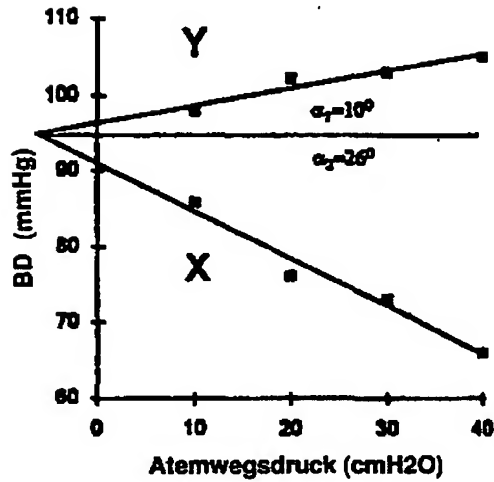
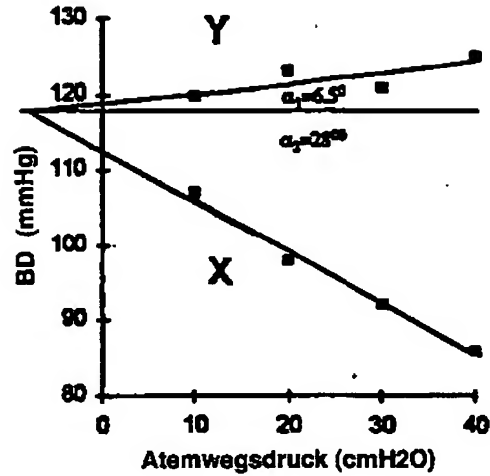


Fig. 8

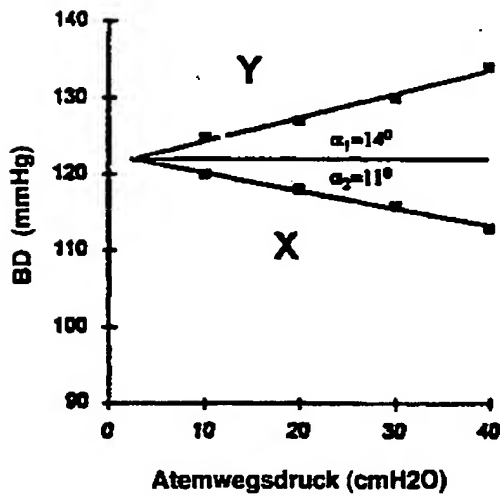
Ereignis #1 ZVD=4,5



Ereignis #2 ZVD=5



Ereignis #9 ZVD=13



Ereignis #11 ZVD=15

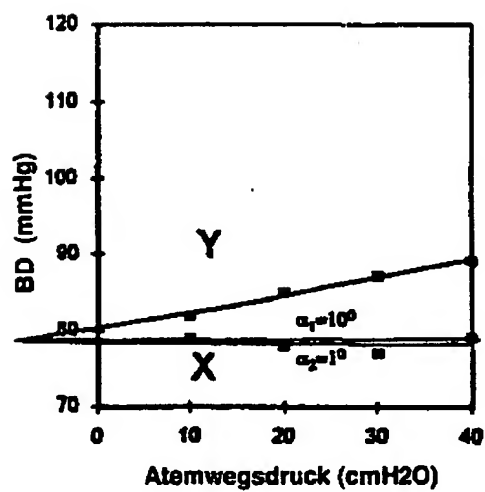


Fig. 9

Hohe systolische Variation durch Beatmung
antwortet stärker auf Volumenbelastung

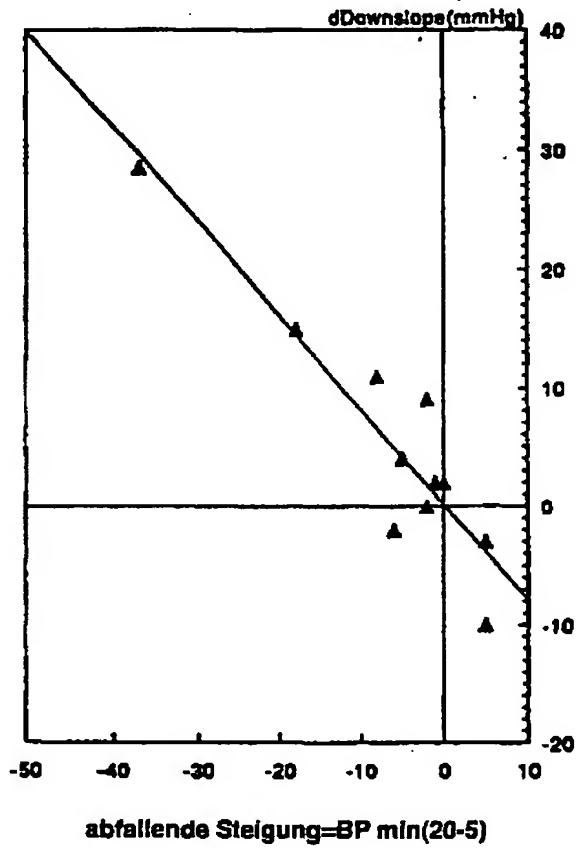


Fig. 10